

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 1 月 22 日 (22.01.2004)

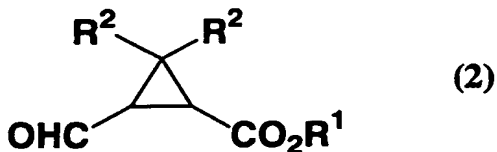
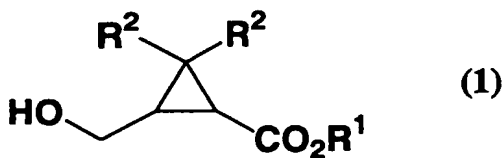
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/007419 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 67/313, 69/747 (74) 代理人: 榎本 雅之, 外(ENOMOTO, Masayuki et al.); 〒541-8550 大阪府 大阪市 中央区北浜四丁目 5 番 3 3 号 住友化学知的財産センター株式会社内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008555
- (22) 国際出願日: 2003 年 7 月 4 日 (04.07.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-208056 2002 年 7 月 17 日 (17.07.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学工業株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8550 大阪府 大阪市 中央区北浜四丁目 5 番 3 3 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 南田 龍 (MINAMIDA, Ryo) [JP/JP]; 〒576-0036 大阪府 交野市 森北 1-3 4-1-6 0 1 Osaka (JP). 萩谷 弘寿 (HAGIYA, Koji) [JP/JP]; 〒567-0833 大阪府 茨木市 学園町 5-4-4 0 5 Osaka (JP). 板垣 誠 (ITAGAKI, Makoto) [JP/JP]; 〒576-0066 大阪府 交野市 青山 1-1 6-3 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF FORMYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ESTERS

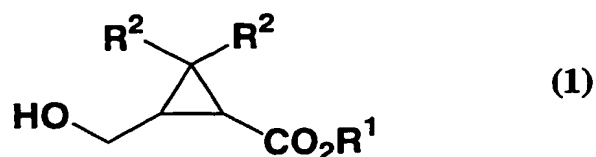
(54) 発明の名称: ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物の製造方法



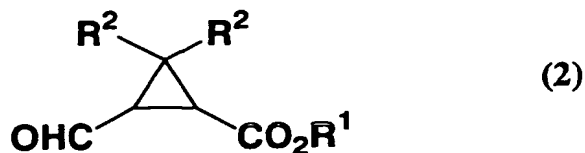
(57) Abstract: A process for the production of formylcyclopropanecarboxylic esters represented by the general formula (2): (2) [wherein R¹ is linear, branched or cyclic alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted aralkyl; and R² is hydrogen or methyl], characterized by reacting a cyclopropanecarboxylic ester represented by the general formula (1): (1) [wherein R¹ and R² are each as defined above] with at least one oxidizing agent selected from the group consisting of hypohalites, N-halosuccinimides, trichloroiso- cyanuric acid and iodine in the presence of a nitroxyl radical compound.

(57) 要約:

ニトロキシラジカル化合物の存在下、式(1)：



(式中、R¹は直鎖状、分岐鎖状もしくは環状のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換のアラルキル基を表わし、R²は水素原子またはメチル基を表わす。)で示されるシクロプロパンカルボン酸エステル化合物を、次亜ハロゲン酸塩、N-ハロスクシンイミド、トリクロロイソシアヌル酸およびヨウ素からなる群から選ばれる少なくとも一種の酸化剤と反応させることを特徴とする式(2)：



(式中、R¹およびR²は上記と同一の意味を表わす。)で示されるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物の製造方法を提供する。

明 細 書

ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物の製造方法

5 技術分野

本発明は、ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物の製造方法に関する。

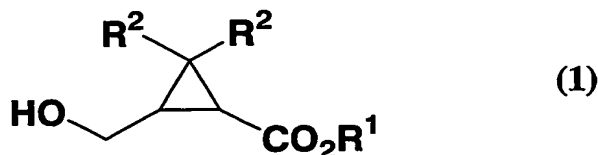
背景技術

- 10 2, 2-ジメチル-3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルもしくはエチルエステルの製造法としては、2, 2-ジメチル-3-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸メチルエステルもしくはエチルエステルをクロロクロム酸ピリジニウムで酸化する方法 (Heterocycles, 23, 2859 (1985)) や Swern 酸化する方法 (Tetrahedron, 57, 6083 (2001)) 等が知られているが、
- 15 クロロクロム酸ピリジニウムで酸化する方法は、重金属を含む試剤を用いているため、廃棄物処理の点で問題があり、Swern 酸化する方法は、反応熱が大きいため、温度制御が難しく、さらに悪臭物質であるジメチルスルフィドが副生するという問題があり、いずれも十分満足し得る方法とは言えなかった。

20 発明の開示

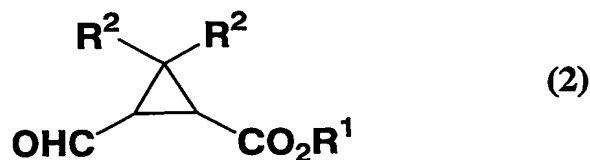
本願発明の方法によれば、廃棄物処理や温度制御の問題、さらには悪臭物質の発生を避けて有利に、式(1)で示されるシクロプロパンカルボン酸エステル化合物を酸化して、式(2)で示されるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物を製造することができる。

- 25 すなわち本発明は、ニトロキシラジカル化合物の存在下、式(1)：



(式中、R¹は直鎖状、分岐鎖状もしくは環状のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換のアラルキル基を表わし、R²は水素原子またはメチル基を表わす。)で示されるシクロプロパンカルボン酸エステル化合物

物と次亜塩素酸塩、N-ハロスクシンイミド、トリクロロイソシアヌル酸およびヨウ素からなる群から選ばれる少なくとも一種の酸化剤を反応させることを特徴とする式(2)：



- 5 (式中、 R^1 および R^2 は上記と同一の意味を表わす。)で示されるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物の製造方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

- 式(1)で示されるシクロプロパンカルボン酸エステル化合物(以下、シクロプロパンカルボン酸エステル化合物(1)と略記する。)の式中、 R^1 で表される直鎖状、分岐鎖状もしくは環状のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、
 10 n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基、メンチル基、
 15 ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基等の直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の炭素数1~15のアルキル基が例示される。

- R^1 で表される置換もしくは無置換のアリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の無置換のアリール基およびこれらアリール基の芳香環の一つまたは二つ以上の水素原子が、例えば上記したアルキル基、例えばフッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、例えばメトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基、例えばフェニル基等のアリール基、例えばフェノキシ基等のアリールオキシ基、例えばメトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基等の置換基で置換された基が例示され、具体的には、例えば4-メチルフェニル基、2,6-ジ(tert-
 25 -ブチル)-4-メチルフェニル基、4-フェニルオキシフェニル基等が例示される。

R^1 で表される置換もしくは無置換のアラルキル基としては、上記したアルキル基と上記した置換もしくは無置換のアリール基とから構成されるものが例示され、具体例としては、例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-フェノキシ

ベンジル基、2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンジル基、2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メチルベンジル基、2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシメチルベンジル基等が例示される。

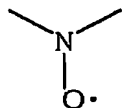
- かかるシクロプロパンカルボン酸エステル化合物(1)としては、例えば2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸メチル、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸エチル、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(n-プロピル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸イソプロピル、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(n-ブチル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸イソブチル、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(sec-ブチル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(tert-ブチル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(n-ペンチル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(n-ヘキシル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸シクロヘキシル、
- 2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(n-ヘプチル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(n-オクチル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(n-デシル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸メンチル、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸[2, 6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルフェニル]、
- 2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸ベンジル、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(4-メトキシベンジル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(3-フェノキシベンジル)、2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシメチルベンジル)、
- 3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸メチル、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸エチル、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸(n-プロピル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸イソプロピル、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸(n-ブチル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸イソブチル、3-(ヒドロキシメチル)-2,

2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (sec-ブチル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (tert-ブチル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (n-ペンチル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (n-ヘキシル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸シクロヘキシル、

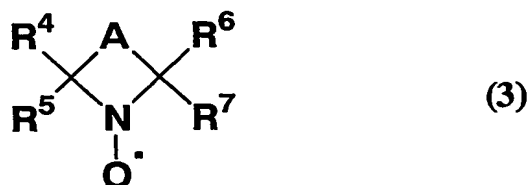
3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (n-ヘプチル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (n-オクチル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (n-デシル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸メンチル、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 [2, 6-ジ (tert-ブチル)-4-メチルフェニル]、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸ベンジル、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (4-メトキシベンジル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (3-フェノキシベンジル)、3-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシメチルベンジル) 等が例示される。

かかるシクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (1) には、 $-CO_2R^1$ で示される基と $-CH_2OH$ で示される基とが、シクロプロパン環平面に対して、同じ側にあるシス体と反対側にあるトランス体の二種が存在するが、本発明には、シス体もしくはトランス体のいずれか一方を用いてもよいし、シス体およびトランス体の混合物を用いてもよい。また、シクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (1) は、二つの不斉炭素を有しているため、四つの光学異性体が存在するが、本発明には、いずれか一つの光学異性体を用いてもよいし、二つ以上の光学異性体の混合物を用いてもよい。

ニトロキシラジカル化合物としては、その分子内に、



で示される構造を有し、且つ、前記構造中の窒素原子の α 位に水素原子を有しないものであればよく、好ましくは式 (3) :



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ同一または相異なって、直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の低級アルキル基、直鎖状もしくは分枝鎖状低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基またはアシル基を表わし、

- 5 Aは、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_n-$ または $-\text{CHXCHY}(\text{CHZ})_n-$ で示される基を表わし、

- n は0または1を表わし、X、YおよびZはそれぞれ同一または相異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アシルアミノ基、カルバモイル基、直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、
10 アリールオキシ基、アラルキルオキシ基またはアシルオキシ基を表わす。)で示されるニトロキシラジカル化合物が例示される。

- 直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、 n -ペンチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、 n -ヘキシル基、シクロヘキシル基等の直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基が例示される。
15

低級アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基等の直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素数2~6のアルケニル基が例示される。

- 20 アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等のC6-C10のアリール基が例示され、アラルキル基としては、C6-C10のアリール基が置換したC1-C3のアルキル基が例示され、具体的化合物としては、例えばベンジル基、フェニルエチル基、ジフェニルメチル基、フェニルプロピル基等が例示される。

- アシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等のC1-C6の脂肪族アシル基またはベンゾイル基、ナフトイル基等のC7-C11の芳香族アシル基が例示される。
25

ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が例示される。アシルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等の上記脂肪族もしくは芳香族アシル基で置換されたアミノ基が例示される。

- 5 直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の低級アルコキシ基としては、上記した低級アルキル基と酸素原子とから構成されるもの、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の炭素数1~6のアルコキシ基が例示される。

- 10 低級アルケニルオキシ基としては、上記した低級アルケニル基と酸素原子とから構成されるもの、例えばビニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-メチルエテニルオキシ基、4-ペンテニルオキシ基、5-ヘキセニルオキシ基等の直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素数2~6のアルケニルオキシ基が例示される。

- 15 アリールオキシ基としては、上記したアリール基と酸素原子とから構成されるもの、例えばフェノキシ基、ナフトキシ基等が例示される。アラルキルオキシ基としては、上記したアラルキル基と酸素原子とから構成されるもの、例えばベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基等が例示される。アシルオキシ基としては、上記したアシル基と酸素原子とから構成されるもの、例えばアセトキシ基、
20 プロピオニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基等が例示される。

- かかるニトロキシラジカル化合物としては、例えば2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-プロピオニルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-ベンゾイルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-メトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-エトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-ベンジルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-アセトアミド-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-オキソ-2, 2, 6, 6-テトラメチル
25
30

ピペリジン-1-オキシル、2, 2, 5, 5-テトラメチルピロリジン-1-オキシル等が例示される。

かかるニトロキシラジカル化合物は、市販されているものを用いてもよいし、例えば特開 2 0 0 2 - 1 4 5 8 6 1 公報等の公知の方法に準じて製造したものを

5 用いてもよい。

また、ニトロキシラジカル化合物は、そのまま用いてもよいし、後述する溶媒に溶解もしくは懸濁させて用いてもよい。

ニトロキシラジカル化合物の使用量は、特に限定されず、例えば、当量でもよいが、好ましくは、シクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (1) に対して、当
10 量より少ない触媒量でよく、例えば、0. 0 1 ~ 1 0 m o l % 程度でもよい。

本発明には、次亜ハロゲン酸塩、N-ハロスクシンイミド、トリクロロイソシアヌル酸およびヨウ素からなる群から選ばれる少なくとも一種の酸化剤（以下、酸化剤と略記する。）が用いられる。

次亜ハロゲン酸塩としては、例えば次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム、次亜塩素酸カルシウム、次亜臭素酸ナトリウム等の次亜ハロゲン酸のアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩が例示される。N-ハロスクシンイミドとしては、例えばN-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド等が例示される。これら酸化剤のうち、次亜ハロゲン酸アルカリ金属塩の水溶液が好ましく、次亜塩素酸ナトリウムが特に好ましい。

20 かかる酸化剤は、それぞれ単独で用いてもよいし、混合して用いてもよい。また、そのまま用いてもよいし、例えば水溶液として用いてもよい。

かかる酸化剤の使用量は、シクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (1) 1 モルに対して、通常 1 ~ 5 モル程度、好ましくは 1. 5 ~ 4 モル程度の範囲である。

本反応は、通常ニトロキシラジカル、シクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (1) および酸化剤を、接触、混合させることにより実施され、その混合順序は
25 特に制限されない。

本発明の反応は、好ましくは、反応系内の pH を pH 6 から 1 3、より好ましくは pH 6 から 1 0、さらにより好ましくは pH 8 から 1 0 の範囲に保って行われる。反応系内の pH を制御するため、例えば、鉍酸もしくは有機酸などの酸、
30 炭酸塩、炭酸水素塩、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩等の塩基、リン酸塩あるいはリン酸

水素塩等または前記の酸、塩基およびリン酸塩あるいはリン酸水素塩から選ばれる任意の混合物または前記 pH 範囲を保つのに適当な緩衝液が用いられる。

鉱酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、ホウ酸等が例示される。

有機酸としては、例えば酢酸、プロピオン酸、安息香酸、クエン酸、p-トル
5 エンスルホン酸等が例示される。炭酸塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩が例示される。

炭酸水素塩としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩が例示され、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等が例示
10 され、アルカリ土類金属の炭酸塩としては、炭酸カルシウム等が例示される。

リン酸塩としては、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属リン酸塩、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等のアルカリ金属リン酸水素塩が例示される。
15 かかる酸、塩基あるいはリン酸塩あるいはリン酸水素塩等またはこれらの混合物は、そのまま用いてもよいし、例えば水溶液として用いてもよい。好ましくは、炭酸水素塩（より好ましくは、例えば、炭酸水素ナトリウム）あるいはリン酸水素塩（より好ましくは、例えば、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム等のアルカリ金属のリン酸二水素塩）が用いられる。酸、塩基あるいはリン酸塩あるいはリン酸水素塩等またはこれらの混合物は、反応系の水層の pH を前記
20 の pH 範囲に保つのに必要な量を適宜用いればよく、その添加方法としては、逐次反応系内に加えたり一括して加えるなどの方法を適宜選択することができ、また反応に水溶媒もしくはこれらの水溶液を用いない場合でも、同様の使用量で反応を行ってもよい。

本発明の反応においては、例えば、式(1)の化合物 1 モルに対して通常、0.
25 1 モルから 10 モル程度の炭酸水素塩もしくはリン酸二水素塩などが好適に用いられる。

本発明の反応は、例えばシクロプロパンカルボン酸エステル化合物(1)が液体である場合には、無溶媒で実施してもよいが、通常は溶媒の存在下で実施される。溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば特に制限されず、例えばトルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、
30 クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系

溶媒、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒、例えばメチルイソブチルケトン、メチル *tert*-ブチルケトン等のケトン系溶媒、水等の単独または溶媒の混合物が例示される。かかる溶媒の使用量は、特に制限されない。

- 5 また、水と水に不溶の有機溶媒を用いて二相系で反応を実施する場合は、相間移動触媒を反応系に共存させてもよい。相間移動触媒としては、例えばテトラ (*n*-ブチル) アンモニウムブロミド、テトラ (*n*-ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド等の第四級アンモニウムハロゲン化物等が例示される。

- 10 反応温度は、通常 -5°C ~ 50°C である。

- 反応終了後、例えば反応液中に残存する酸化剤を、例えば、必要によりチオ硫酸ナトリウム等の還元剤で分解処理した後、水および／または水に不溶の有機溶媒を加え、抽出処理することにより、目的とする式 (2) のホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (以下、ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (2) と略記する。) を含む有機層を得ることができ、該有機層を濃縮処理することにより、ホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (2) を取り出すことができる。取り出したホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (2) は、必要により例えば蒸留、カラムクロマトグラフィー等の通常の精製手段により、さらに精製してもよい。
- 15

- 20 シクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (1) として、光学活性体を用いた場合には、その立体配置が保持されたホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (2) の光学活性体が得られる。

- かくして得られるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物 (2) としては、例えば 2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチル、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸エチル、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (*n*-プロピル)、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸イソプロピル、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (*n*-ブチル)、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸イソブチル、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (*sec*-ブチル)、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (*tert*-ブチル)、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (*n*-ペンチル)、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (*n*-ヘキシル)、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸シクロヘキシル、
- 25
- 30

2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (n-ヘプチル)、2-ホルミルシクロ
プロパンカルボン酸 (n-オクチル)、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸
(n-デシル)、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メンチル、2-ホルミ
ルシクロプロパンカルボン酸 [2, 6-ジ (tert-ブチル) -4-メチルフ
5 エニル]、2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸ベンジル、2-ホルミルシク
ロプロパンカルボン酸 (4-メトキシベンジル)、2-ホルミルシクロプロパ
ンカルボン酸 (3-フェノキシベンジル)、2-ホルミルシクロプロパンカルボン
酸 (2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシメチルベンジル)、2, 2-
ジメチル-3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチル、2, 2-ジメチル
10 -3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸エチル、2, 2-ジメチル-3-ホル
ミルシクロプロパンカルボン酸 (n-プロピル)、2, 2-ジメチル-3-ホル
ミルシクロプロパンカルボン酸イソプロピル、2, 2-ジメチル-3-ホルミル
シクロプロパンカルボン酸 (n-ブチル)、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシ
クロプロパンカルボン酸イソブチル、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシクロ
15 プロパンカルボン酸 (sec-ブチル)、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシクロ
プロパンカルボン酸 (tert-ブチル)、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシ
クロプロパンカルボン酸 (n-ペンチル)、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシ
クロプロパンカルボン酸 (n-ヘキシル)、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシ
クロプロパンカルボン酸シクロヘキシル、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシク
20 ロプロパンカルボン酸 (n-ヘプチル)、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシク
ロプロパンカルボン酸 (n-オクチル)、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシク
ロプロパンカルボン酸 (n-デシル)、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシクロ
プロパンカルボン酸メンチル、2, 2-ジメチル-3-ホルミルシクロプロパ
ンカルボン酸 [2, 6-ジ (tert-ブチル) -4-メチルフエニル]、2, 2-
25 -ジメチル-3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸ベンジル、2, 2-ジメチ
ル-3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (4-メトキシベンジル)、2, 2-
ジメチル-3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (3-フェノキシベンジル)、
2, 2-ジメチル-3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸 (2, 3, 5, 6-
テトラフルオロ-4-メトキシメチルベンジル) 等が例示される。

以下、実施例によりさらに詳細に本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、分析には、ガスクロマトグラフィー分析法（内部標準法）を用いた。

5 実施例 1

50ml シュレンク管に、2, 2-ジメチルー3-（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボン酸エチル 172mg、トルエン 9.2g、水 0.18g、リン酸水素二カリウム 20mg、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド 1.6mg を加え、20℃で攪拌しながら、12重量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 931mg を2時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で30分攪拌、保持した後、反応液に、5重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液 1mL を加え、5分間攪拌した。静置後、分液処理し、2, 2-ジメチルー3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸エチルを含む有機層を得た。収率：22%。

15 実施例 2

50ml シュレンク管に、2, 2-ジメチルー3-（ヒドロキシメチル）シクロプロパンカルボン酸エチル 172mg、トルエン 9.2g および水 0.18g を加え、さらにリン酸二水素カリウム 20mg および 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド 1.6mg を加え、攪拌しながら、内温 0℃に冷却した。これに、攪拌しながら、12重量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 931mg を2時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で30分攪拌、保持した後、反応液に、5重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液 1mL を加え、5分間攪拌した。静置後、分液処理し、2, 2-ジメチルー3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸エチルを含む有機層を得た。収率：90%。

25

実施例 3

実施例 2 において、リン酸二水素カリウム 20mg に代えて、炭酸水素ナトリウム 13mg を用いた以外は、実施例 2 と同様に実施して、2, 2-ジメチルー3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸エチルを含む有機層を得た。収率：89%。

30

実施例 4

50 ml シュレンク管に、2, 2-ジメチルー3-(ヒドロキシメチル) シクロプロパンカルボン酸メチル 791 mg、トルエン 2.4 g ならびに水 0.80 g を加え、さらに炭酸水素ナトリウム 126 mg および 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシド 7.81 mg を加え、20℃で攪拌しながら、
12 重量% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 9.31 g を1時間かけて滴下した。pH は8.5から9.5まで推移した。滴下終了後、同温度で30分攪拌、保持した後、反応液に、5重量% チオ硫酸ナトリウム水溶液 5 mL を加え、5分間攪拌した。静置後、分液処理し、2, 2-ジメチルー3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチルを含む有機層を得た。収率：97%。

実施例 5

実施例 4 において、12 重量% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 9.31 g に代えて、12 重量% 次亜塩素酸カルシウム水溶液 8.94 g を用いた以外は、実施例
4 と同様に実施して、2, 2-ジメチルー3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチルを含む有機層を得た。収率：29%。

実施例 6

50 ml シュレンク管に、2, 2-ジメチルー3-(ヒドロキシメチル) シクロプロパンカルボン酸メチル 791 mg、トルエン 2.4 g ならびに水 10.0 g を加え、さらに炭酸水素ナトリウム 420 mg ならびに炭酸カルシウム 49.6 mg、テトラブチルアンモニウムブロミド 16.1 mg および 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジーン-1-オキシド 7.81 mg を加え、20℃で攪拌しながら、N-クロロスクシンイミド 1.34 g を加えた。同温度で3時間攪拌、
保持した後、反応液に、5重量% チオ硫酸ナトリウム水溶液 5 mL を加え、5分間攪拌した。静置後、分液処理し、2, 2-ジメチルー3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチルを含む有機層を得た。収率：47%。

実施例 7

- 50 ml シュレンク管に、2, 2-ジメチルー3-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸メチル791 mg、トルエン2.4 gならびに水0.80 gを加え、さらに炭酸水素ナトリウム126 mgおよび2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド7.81 mgを加え、20℃で攪拌しながら、
- 5 トリクロロイソシアヌル酸1.16 gを加えた。同温度で2時間攪拌、保持した後、反応液に、5重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液5 mLを加え、5分間攪拌した。静置後、分液処理し、2, 2-ジメチルー3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチルを含む有機層を得た。収率：37%。

10 実施例 8

- 50 ml シュレンク管に、2, 2-ジメチルー3-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸メチル791 mg、トルエン24.2 gならびに水11.3 gを加え、さらに炭酸水素ナトリウム1.26 gおよび2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド7.81 mgを加え、20℃で攪拌しながら、
- 15 ヨウ素2.54 gを加えた。同温度で3時間攪拌、保持した後、反応液に、5重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液5 mLを加え、5分間攪拌した。静置後、分液処理し、2, 2-ジメチルー3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチルを含む有機層を得た。収率：71%。

20 実施例 9

- 50 ml シュレンク管に、2, 2-ジメチルー3-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸メチル791 mg、トルエン24.2 gならびに水30.0 gを加え、さらにクエン酸15.4 mgならびにリン酸水素二ナトリウム829 mgおよび2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド7.81
- 25 mgを加え、20℃で攪拌しながら、12重量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液9.31 gを1時間かけて滴下した。反応液の水相のpHは8から10まで推移した。滴下終了後、同温度で30分攪拌、保持した後、反応液に、5重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液5 mLを加え、5分間攪拌した。静置後、分液処理し、2, 2-ジメチルー3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチルを含む有機層を得た。
- 30 収率：64%。

実施例 10

実施例 9 において、クエン酸 15.4 mg ならびにリン酸水素二ナトリウム 82.9 mg に代えて、クエン酸 21.7 mg ならびにリン酸水素二ナトリウム 53.4 mg を用いた以外は、実施例 9 と同様に実施して、2, 2-ジメチルー 3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチルを含む有機層を得た。反応液の水相の pH は 6 から 9 まで推移した。収率：19%。

実施例 11

10 実施例 9 において、クエン酸 15.4 mg ならびにリン酸水素二ナトリウム 82.9 mg に代えて、炭酸水素ナトリウム 45.9 mg ならびに水酸化ナトリウム 43.7 mg を用いた以外は、実施例 9 と同様に実施して、2, 2-ジメチルー 3-ホルミルシクロプロパンカルボン酸メチルを含む有機層を得た。反応液の水相の pH は 10 から 11 まで推移した。収率：12%。

15

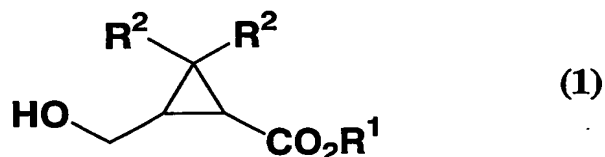
産業上の利用可能性

本発明の方法によれば、反応後の面倒な後処理もなく、また悪臭物質の副生もなく、ピレスロイド化合物の合成中間体やフラノン誘導体等として有用なホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物（例えば特公昭 46-24695 号公報、米国特許第 H 49 号公報等、Tetrahedron, 57, 6083 (2001)）を有利に製造することができる。

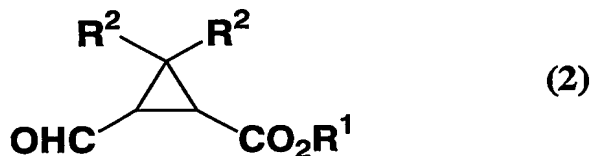
20

請求の範囲

1. ニトロキシラジカル化合物の存在下、式(1)：

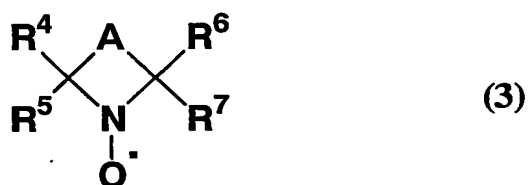


- 5 (式中、R¹は直鎖状、分岐鎖状もしくは環状のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換のアラルキル基を表わし、R²は水素原子またはメチル基を表わす。)で示されるシクロプロパンカルボン酸エステル化合物を、次亜ハロゲン酸塩、N-ハロスクシンイミド、トリクロロイソシアヌル酸およびヨウ素からなる群から選ばれる少なくとも一種の酸化剤と反応させることを特徴とする式(2)：



(式中、R¹およびR²は上記と同一の意味を表わす。)で示されるホルミルシクロプロパンカルボン酸エステル化合物の製造方法。

2. ニトロキシラジカル化合物が、式(3)：



15

(式中、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ同一または相異なって、直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルキル基、直鎖状もしくは分岐鎖状低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基またはアシル基を表わす。

- 20 Aは、-CH₂COCH₂-、-COCH₂(CH₂)ₙ-または-CHXCHY(CHZ)ₙ-で示される基を表わす。

nは0または1を表わし、X、YおよびZはそれぞれ同一または相異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アシルアミノ基、カルバモイル基、直鎖状、分岐鎖状もしくは環状の低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、

アリールオキシ基、アラルキルオキシ基またはアシルオキシ基を表わす。)で示されるニトロキシラジカル化合物である請求項1の製造方法。

3. 式(3)で示されるニトロキシラジカル化合物が、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルである請求項2の製造方法。
- 5 4. pHが6~13の範囲で反応を行う請求項1または2に記載の製造方法。
5. pHが8~10の範囲で反応を行う請求項4に記載の製造方法。
6. 炭酸水素塩またはリン酸水素塩の共存下に反応を実施する請求項4に記載の製造方法。
7. 炭酸水素塩またはリン酸水素塩の共存下に反応を実施する請求項5に記載の製造方法。
- 10 8. 酸化剤が次亜塩素酸塩である請求項1または2に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07C67/313, C07C69/747

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C67/30-67/347, C07C69/743-69/747, C07C45/29,
C07C47/28-47/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	N. ØSTERGAARD et al., 'Scope and limitations of chiral bis(oxazoline) ligands in the copper-catalysed asymmetric cyclopropanation of trisubstituted alkenes', Tetrahedron, 2001, Vol.57, pages 6083 to 6088	1-8
Y	US 5821374 A (Christian-Johannes J.), 13 October, 1998 (13.10.98), Claims; examples 5 to 8 & EP 775684 A1 & JP 9-169685 A & CN 1156713 A	1-8
Y	JP 7-330654 A (Kuraray Co., Ltd.), 19 December, 1995 (19.12.95), Claims 1 to 2; Par. Nos. [0023], [0024]; examples (Family: none)	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 September, 2003 (12.09.03)

Date of mailing of the international search report
07 October, 2003 (07.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08555

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 9-87226 A (Ihara Nikkei Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 31 March, 1997 (31.03.97), Claims; examples (Family: none)	1-8
Y	JP 5-310632 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 22 November, 1993 (22.11.93), Claims; examples (Family: none)	1-8
Y	JP 10-237006 A (Kuraray Co., Ltd.), 08 September, 1998 (08.09.98), Claims; Par. Nos. [0013], [0015]; examples (Family: none)	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C67/313, C07C69/747

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C67/30-67/347, C07C69/743-69/747
C07C45/29, C07C47/28-47/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	N. ØSTERGAARD et al, 'Scope and limitations of chiral bis(o xazoline) ligands in the copper-catalysed asymmetric cyclopropanation of trisubstituted alkenes', Tetrahedron, 2001, Vol. 57, pp6083-6088	1-8
Y	US 5821374 A (Christian-Johannes J.) 1998.10.13, 特許請求の範囲, 実施例 5-8, &EP 775684 A1&JP 9-169685 A&CN 1156713 A	1-8
Y	JP 7-330654 A (株式会社クラレ) 1995.12.19, 特許請求の範囲 1-2, 【0023】, 【0024】, 実施例 (ファミリーなし)	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.09.03

国際調査報告の発送日

07.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 千弥子

4H

3345

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 9-87226 A (イハラニッケイ化学工業株式会社) 1997. 03. 31, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1 - 8
Y	JP 5-310632 A (住友化学工業株式会社) 1993. 11. 22, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1 - 8
Y	JP 10-237006 A (株式会社クラレ) 1998. 09. 08, 特許請求の範囲, 【0013】, 【0015】, 実施例 (ファミリーなし)	1 - 8